

(f)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-143458

(43)Date of publication of application : 04.06.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/485
A61K 31/485
A61K 31/485
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 47/08
A61K 47/10
A61K 47/12

(21)Application number : 06-282350

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD
DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 17.11.1994

(72)Inventor : HASHIMOTO MICHIAKI
OTA TETSUYA
KITAMURA MIKIYA

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION PATCH

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a patch capable of improving percutaneous absorption of a medicine by the action of a specific percutaneous absorption promoter and securing fixed tack in spite of increase in content of the medicine by the action of a specific tackifier.

CONSTITUTION: In a percutaneous absorption patch in which one side of a substrate is provided with a tacky agent layer comprising a tacky agent, a medicine, a tackifier and a percutaneous absorption promoter, the medicine is an acid addition salt of morphine, the tackifier is a glycerol ester of a hydrogenated rosin and the percutaneous absorption promoter comprises (A) a compound having a log P value (P is a partition coefficient of an octanol/water system) of -0.5 to 2.0 and/or (B) a 2-8C oxycarboxylic acid and/or a 2-8C dicarboxylic acid. The preparation makes an acid addition salt of morphine percutaneously permeate for many hours stably and uniformly and is effectively applied to a patient showing symptoms such as ache, cough and diarrhea.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.12.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 24.11.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2006-15-30049 2147

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C), 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-143458

(43) 公開日 平成8年(1996)6月4日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/485	AAH			
	ACG			
	ACR			
9/70	3 4 1			
	3 6 3			

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-282350	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	平成6年(1994)11月17日	(71) 出願人	000002912 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
		(72) 発明者	橋本 通有 大阪府三島郡本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		(72) 発明者	大田 哲也 大阪府三島郡本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 岸本 瑛之助 (外3名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【構成】 本発明の経皮吸収貼付剤は、支持体の一面に、粘着剤、薬物、粘着付与剤および経皮吸収促進剤からなる粘着剤層が設けられてなる経皮吸収貼付剤において、上記薬物がモルヒネの酸付加塩であり、上記粘着付与剤が水添ロジンのグリセリンエステルであり、上記経皮吸収促進剤が、(A) $1 \log P$ 値 (P はオクタノール/水系における分配係数を表す) $-0.5 \sim -2.0$ をもつ化合物、および/または、(B) 炭素数 $2 \sim 8$ のオキシカルボン酸および/または炭素数 $2 \sim 8$ のジカルボン酸からなるものである。

【効果】 上記特定の経皮吸収促進剤の作用により薬物の経皮吸収性を向上でき、上記特定の粘着付与剤の作用により薬物の含有量を増大しても所要の粘着力を確保できる。かくして、この製剤は、モルヒネの酸付加塩を長時間にわたり安定的に均一に経皮透過させ、疼痛、咳、下痢などの症状を呈する患者に対し有効に適用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体の一面に、粘着剤、薬物、粘着付与剤および経皮吸収促進剤からなる粘着剤層が設けられてなる経皮吸収貼付剤において、上記薬物がモルヒネの酸付加塩であり、上記粘着付与剤が水添ロジンのグリセリンエステルであり、上記経皮吸収促進剤が、(A) 10g P 値 (P はオクタノール/水系における分配係数を表す) -0.5~2.0 をもつ有機化合物、および/または、(B) 炭素数 2~8 のオキシカルボン酸および/または炭素数 2~8 のジカルボン酸からなる、経皮吸収貼付剤。

【請求項 2】 上記有機化合物 (A) が、オキシエチレン鎖数 6~12 のポリオキシエチレンラウリルエーテル、オキシエチレン鎖数 14~16 のポリオキシエチレンセチルエーテル、炭素数 4~6 の脂肪族アルコールおよび炭素数 2~5 の脂肪族モノカルボン酸よりなる群から選ばれる化合物またはそれらの組合せである、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 3】 上記炭素数 4~6 の脂肪族アルコールが、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、t-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、イソペンチルアルコールおよびヘキシルアルコールよりなる群から選ばれる化合物またはそれらの組合せである、請求項 2 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 4】 上記炭素数 2~5 の脂肪族モノカルボン酸が酢酸、プロピオン酸、酪酸および吉草酸よりなる群から選ばれる化合物またはそれらの組合せである、請求項 2 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 5】 上記 10g P 値が -0.3~1.8 であることを特徴とする、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 6】 上記オキシカルボン酸が乳酸、グリセリン酸、酒石酸およびクエン酸よりなる群から選ばれる化合物またはそれらの組合せである、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 7】 上記ジカルボン酸がシュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、フマル酸、マレイン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸およびリンゴ酸よりなる群から選ばれる化合物またはそれらの組合せである、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 8】 上記有機化合物 (A) が粘着剤 100 重量部に対して 0.1~1.5 重量部含有されている、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 9】 上記オキシカルボン酸および/またはジカルボン酸 (B) が粘着剤 100 重量部に対して 0.1~1.5 重量部含有されている、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 10】 上記粘着付与剤が粘着剤 100 重量部に対して 1~100 重量部含有されている、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【請求項 11】 配合割合が、粘着剤 100 重量部に対して、薬物 0.1~6.5 重量部、粘着付与剤 1~100 重量部および経皮吸収促進剤 0.5~1.5 重量部である、請求項 1 による経皮吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、経皮吸収貼付剤に関し、特にモルヒネの薬理上許容される酸付加塩を長時間にわたり安定的に放出しうる経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来技術および解決すべき課題】 塩酸モルヒネなどのモルヒネ酸付加塩は、鎮痛、鎮咳、吐瀉作用などの薬効をもつ薬物であり、従来より、経口剤、注射剤、坐剤などの形態で患者に投与されてきた。しかし、経口剤は薬効を長時間持続できず、注射剤は投与そのものが患者に苦痛を与えるという欠点をもつ。また、坐剤は経口剤および注射剤の上記欠点を改善するものの、その改善効果は十分でない上に、投与経路に起因する不快感が大きいという難点をもつ。

【0003】 近年、これらの欠点の解消を目的として、塩酸モルヒネを経皮吸収させる研究が種々行われており、例えば、1-メントール/エタノール/水の三成分系溶媒に塩酸モルヒネを溶解させて得られた経皮吸収製剤が報告されている (日本薬剤学会第 6 年会講演要旨集、同学会第 7 年会講演要旨集、第 6 回経皮吸収型製剤シンポジウム講演抄録)。しかし、上記経皮吸収製剤は、エタノールの揮発性が高いため、保存中に薬物が経皮吸収製剤中で均一な含有量を維持し難く、また皮膚に塗布した後すぐに乾燥するため、長期間にわたって均一に薬物を経皮吸収させることができないという問題点をもつ。

【0004】 特表平 2-500741 には、支持体の一面に、シリコーン系粘着剤、モルヒネ麻薬性鎮痛薬および経皮吸収促進剤からなる粘着剤層が設けられてなる経皮吸収貼付剤が開示され、上記経皮吸収促進剤は飽和ないし不飽和の脂肪酸およびそれらのエステル、アルコール、モノグリセライド、アセテート、ジエタノールアミドおよび N、N-ジメチルアミドなどであり得るとある。

【0005】 また、特開平 61-83116 には、モルヒネその他のオピオイド、経皮吸収促進剤および担体からなる経皮吸収製剤が開示され、上記経皮吸収促進剤は炭素原子数 8~15 の飽和脂肪族アルコールもしくは脂肪酸、または炭素原子数 8~15 の不飽和脂肪族アルコールもしくは脂肪酸であり得るとある。

【0006】 しかしながら、これらの経皮製剤はいずれも薬物の経皮吸収性に難点があり、やはり、長期間にわたって均一に薬物を経皮吸収させることができない。

【0007】 本発明は、上記欠点を鑑みてなされたものであって、その目的とするところは、モルヒネの酸付加

塩を長期間にわたって安定的に均一に放出させることができ、かつモルヒネの経皮透過性に優れた経皮吸収貼付剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明による経皮吸収貼付剤は、支持体の一面に、粘着剤、薬物、粘着付与剤および経皮吸収促進剤からなる粘着剤層が設けられてなる経皮吸収貼付剤において、上記薬物がモルヒネの酸付加塩であり、上記粘着付与剤が水添ロジンのグリセリンエステルであり、上記経皮吸収促進剤が、(A) $\log P$ 値 (P はオクタノール/水系における分配係数を表す) $-0.5 \sim -2.0$ をもつ有機化合物、および/または、(B) 炭素数2~8のオキシカルボン酸および/または炭素数2~8のジカルボン酸からなることを特徴とするものである。

【0009】本発明による経皮吸収貼付剤の各構成要素について、以下に詳しく説明する。

【0010】支持体は、柔軟性を有し薬物不透過性のものであることが好ましい。例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、エチレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-アクリル酸メチル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどの素材の単層シートまたはこれら単層シート2種以上の積層体もしくは単層シートと織布または不織布との積層体が用いられる。

【0011】粘着剤は、薬学的に許容しうるものであればよく、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤などの常温で感圧性を有するものが好適に使用される。

【0012】アクリル系粘着剤としては、例えば、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする重合体が好適に使用される。これは(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合可能な官能性モノマー、多官能性モノマー、ビニル化合物などとの共重合体であってもよい。

【0013】(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素数が少なくなると凝集力は向上するが粘着力が低下し、多くなると粘着力は向上するが凝集力が低下するので、炭素数2~18のものが好ましく、例えば、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸デシル、(メタ)アクリル酸イソデシル、(メタ)アクリル酸ラウリル、(メタ)アクリル酸ステアリルなどが挙げられる。

【0014】官能性モノマーとしては、水酸基を有する

モノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。

【0015】水酸基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸-2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸-2-ヒドロキシプロピルなどの(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキルなどが好適に使用される。

【0016】また、カルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸などの α 、 β -不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸、無水マレイン酸、フマル酸、クロトン酸などが好適に使用される。

【0017】アミド基を有するモノマーとしては、例えば、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテルメチロール(メタ)アクリルアミド；ジアセトンアクリルアミドなどが好適に使用される。

【0018】アミノ基を有するモノマーとしては、例えば、ジメチルアミノエチルアクリレートなどが好適に使用される。

【0019】官能性モノマーの含有量は、多くなると粘着剤の凝集力は向上するが粘着力が低下するので、粘着剤中好ましくは20重量%以下、より好ましくは1~10重量%である。

【0020】多官能性モノマーとしては、例えば、1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、ジビニルベンゼン、ジビニルトルエン、ジアリルフタレート、ジアリルマレート、ジアリルアジペート、ジアリルグリコレート、トリアリルイソシアヌレート、ジエチレングリコールビスアリルカーボネートなどが挙げられる。

【0021】多官能性モノマーの含有量は、少なくなると凝集力向上効果が殆どなく、多くなると凝集力は向上するが粘着力が低下するので、粘着剤中好ましくは0.005~0.5重量%である。

【0022】ビニル化合物としては、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、N-ビニル-2-ピロリドン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなどが挙げられる。

【0023】ビニル化合物の含有量は、多くなると凝集力は向上するが粘着力が低下するので、粘着剤中好ましくは50重量%以下、より好ましくは40重量%以下である。

【0024】アクリル系粘着剤には、粘着性の調整のために粘着付与剤として、水添ロジンのグリセリンエステルが添加される。

【0025】水添ロジンのグリセリンエステル含有量は、アクリル系粘着剤100重量部に対して好ましくは1~100重量部、より好ましくは25~100重量部である。この含有量が多すぎても少なすぎても粘着力は向上しない。

【0026】また、アクリル系粘着剤には、必要に応じて、その他の粘着付与剤、充填剤などが薬学的許容範囲内で添加されてもよい。

【0027】その他の粘着付与剤としては、例えば、ロジン系樹脂、 α -ピネン、 β -ピネンなどのテルペン系樹脂、テルペン-フェノール樹脂、石油系樹脂などが挙げられる。

【0028】充填剤の例としては、疎水性シリカ、親水性シリカ、炭酸カルシウム、酸化チタン、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

【0029】アクリル系粘着剤は、例えば、重合開始剤の存在下で、上述のモノマーを配合して溶液重合を行うことにより調製される。

【0030】ゴム系粘着剤はゴム弾性体を主体とする粘着剤である。

【0031】ゴム弾性体としては、例えば、シス-1,4-イソプレン（天然ゴム）、トランス-1,4-イソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソブレン-ブチレンブロック共重合体、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、シリコンゴムなどが挙げられる。

【0032】ゴム系粘着剤には、粘着性の調整のために粘着付与剤として、水添ロジンのグリセリンエステルが用いられる。ゴム系粘着剤中の水添ロジンのグリセリンエステル含有量は、アクリル系粘着剤中の量と同じである。

【0033】また、ゴム系粘着剤には、必要に応じて、その他の粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤などが添加されてもよい。

【0034】その他の粘着付与剤としては、例えば、ロジン、水添ロジン、不均化ロジン、ロジンエステル、 α -ピネン、 β -ピネンなどのテルペン樹脂、テルペン-フェノール樹脂、石油系樹脂、アルキル-フェノール樹脂、キシレン樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデン樹脂などが挙げられる。

【0035】軟化剤としては、例えば、プロセスオイル、パーム油、綿実油、ヤシ油、ヒマシ油などのオイル；ポリブテン、液状イソブチレン、液状ポリアクリレート、密蝟、カルナバロウ、ラノリンなどが挙げられる。

【0036】粘着剤としては、薬物の飽和溶解度が高い

ことから、アクリル系粘着剤が好ましく、特に、a) 単量体単位として(メタ)アクリル酸アルキルエステルとN-ビニル-2-ピロリドンとを含む共重合体、例えば(メタ)アクリル酸アルキルエステルとN-ビニル-2-ピロリドンと多官能性モノマーとの共重合体(重量割合は例えば(メタ)アクリル酸アルキルエステル65~99部:N-ビニル-2-ピロリドン1~35部:多官能性モノマー0~0.5部)、b) 単量体単位として複数の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを含む共重合体、例えば複数の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと多官能性モノマーとの共重合体、より具体的にはメタクリル酸-2-エチルヘキシルとアクリル酸-2-エチルヘキシルとメタクリル酸ドデシルと多官能性モノマーの共重合体(重量割合は例えばメタクリル酸-2-エチルヘキシル100部:アクリル酸-2-エチルヘキシル5~30部:メタクリル酸ドデシル5~30部:多官能性モノマー0~0.5部)が好適に使用される。

【0037】薬物であるモルヒネの酸付加塩は、例えば、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネなどであり得る。その含有量は少なくなると薬効が低下し、必要な薬効を確保しようとする貼付面積が大きくなって長時間の貼付が困難となり、多くなると粘着剤の粘着力が低下して長時間の貼付が困難となるので、粘着剤100重量部に対して好ましくは0.1~65重量部、より好ましくは3~60重量部である。

【0038】つぎに、経皮吸収促進剤について説明する。

【0039】化合物(A)のlog P値は、疎水性を示す値であり(式中、Pはオクタノール/水系における分配係数である)、この値が小さくなくても大きくなっても薬物の経皮吸収促進効果が低下するので、-0.5~2.0の範囲で選ばれる。この値のより好ましい範囲は-0.3~1.8である。

【0040】尚、log P値は、小さいと親水性を示し、大きいと親油性を示すものであり、計算によって求められる(EUR. J. MED. CHEM.-CHIMICA THERAPEUTICA, JULY-AUGUST, 1974-9, No4, p361-375参照)。

【0041】化合物(A)としては、例えば、繰返し単位であるオキシエチレン鎖の数6~12のポリオキシエチレンラウリルエーテル、オキシエチレン鎖数14~16のポリオキシエチレンセチルエーテル、炭素数4~6の脂肪族アルコールおよび炭素数2~5の脂肪族モノカルボン酸などが挙げられ、これらは単独で使用されても併用されてもよい。

【0042】炭素数4~6の脂肪族アルコールとしては、例えば、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、t-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、イソペンチルアルコール、ヘキシルアルコールなどが挙げられる。

【0043】炭素数2~5の脂肪族モノカルボン酸とし

ては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸などが挙げられる。

【0044】化合物(A)の含有量は、少なくなると薬物の経皮吸収促進効果が低下し、必要な薬効を確保しようとする と貼付面積が大きくなって長時間の貼付が困難となり、多くなると粘着剤との相溶性が悪くなり、粘着剤の粘着力が低下するので、粘着剤100重量部に対して好ましくは0.1~15重量部、より好ましくは1~12重量部である。

【0045】オキシカルボン酸およびジカルボン酸(B)としては、炭素数が多くなると薬物の経皮吸収促進効果が低下するので、炭素数2~8のものが好ましい。

【0046】オキシカルボン酸としては、例えば、乳酸、グリセリン酸、酒石酸、クエン酸などが挙げられ、ジカルボン酸としては、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸などの飽和脂肪族ジカルボン酸；フマル酸、マレイン酸などの不飽和脂肪族ジカルボン酸；フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸などの芳香族ジカルボン酸；リンゴ酸などが挙げられる。オキシカルボン酸およびジカルボン酸(B)として、特に乳酸が好ましい。オキシカルボン酸またはジカルボン酸(B)の含有量は、少なくなると薬物の経皮吸収促進効果が低下し、必要な薬効を確保しようとする と貼付面積が大きくなって長時間の貼付が困難となり、多くなると粘着剤との相溶性が悪くなり、粘着剤の粘着力が低下するので、粘着剤100重量部に対して好ましくは0.1~15重量部、より好ましくは1~12重量部である。

【0047】経皮吸収促進剤が上記有機化合物(A)と上記オキシカルボン酸および/またはジカルボン酸(B)からなる場合、上記有機化合物(A)、並びに上記オキシカルボン酸および/またはジカルボン酸(B)の含有量はそれぞれ粘着剤100重量部に対して好ましくは0.1~15重量部、より好ましくは1~12重量部である。

【0048】本発明の好ましい経皮吸収貼付剤は、配合割合が、粘着剤100重量部に対して、薬物0.1~65重量部、粘着付与剤1~100重量部および経皮吸収促進剤0.5~15重量部であるものである。

【0049】本発明のより好ましい経皮吸収貼付剤は、配合割合が、粘着剤100重量部に対して、薬物3~60重量部、粘着付与剤25~100重量部および経皮吸収促進剤1~12重量部であるものである。

【0050】本発明の経皮吸収貼付剤は、使用時までその貼付層表面を保護するために通常はその貼付面に剥離紙を備えている。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理してなるものがよく用いられるが、これは限定的なものではない。剥離紙の厚みは1000μm以下、好ましくは30~200μmで

ある。

【0051】粘着剤層の厚さは、特に限定されるものではないが、薄くなると薬物を多量に添加しないと薬効が得られず、粘着剤の粘着力が低下し、厚くなると粘着剤層中の薬物が有効に利用されなくなり、コストが上昇するだけで性能は向上しないので、好ましくは20~200μm、より好ましくは30~100μmである。

【0052】本発明の経皮吸収貼付剤の構成は上述の通りであり、その製造には任意の方法が採用されてよい。

10 例えば、溶剤系またはエマルジョン系などの粘着剤、薬物および経皮吸収促進剤を混合し、得られた混合物を支持体上に塗布ついで乾燥する方法、上記混合物を剥離紙上に塗布ついで乾燥した後、得られた粘着剤層を支持体上に貼り合わせる方法、ホットメルト系粘着剤、薬物および経皮吸収促進剤を混合し、得られた混合物を支持体上に塗布ついで乾燥する方法などが適用できる。

【0053】薬物であるモルヒネの酸付加塩は、比較的不安定な化合物であり、特に、酸素と共存していると経時的に分解してしまうので、本発明の経皮吸収貼付剤を保存する際には、酸素を遮断したり、脱酸素剤と共に保存するのが好ましい。包装材料としては、酸素透過度の小さい、好ましくは $100\text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{atm} \cdot 24\text{ hrs}$ (25℃)以下、より好ましくは $20\text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{atm} \cdot 24\text{ hrs}$ (25℃)以下のシートないしはフィルムが用いられる。このようなフィルムとしては、例えば、アルミニウムシート、表面がポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートなどで覆われたアルミニウムシート、ポリ塩化ビニリデンフィルム、ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレン積層フィルムなどが挙げられ、バリアロン-CX(旭化成工業社製)、ベアフレックス(呉羽化学工業社製)、ケイフレックス(呉羽化学工業社製)、ポブロン(日合フィルム社製)、エンブラーOV(ユニチカ社製)、レイファンNO(東レ合成フィルム)などの名称で市販されている。

【0054】脱酸素剤としては、例えば、活性酸化鉄、ハイドロサルファイト、アスコルビン酸、ブチルヒドロキソトルエンなどの粉状物、粒状物、タブレットなどが挙げられ、エージェレスZ-20(三菱ガス化化学社製)、鮮度保持剤F(凸版印刷社製)などの名称で市販されている。

40 【0055】

【実施例】次に、本発明の実施例を説明する。

アクリル系粘着剤(a)の合成

アクリル酸2-エチルヘキシル302.0g(65モル%)、N-ビニル-2-ピロリドン98.0g(35モル%)および1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート40.0mgを攪拌装置および冷却装置付きセパラブルフラスコに仕込み、さらに、酢酸エチル400.0gを加えてモノマー濃度50重量%に調整した。この溶液を窒素雰囲気下で60℃に昇温し、過酸化ラウロイル

2 g をシクロヘキサン 100 g に溶解した溶液および酢酸エチル 240 g を少しずつ添加しながら、12 時間重合反応を行って、固形分 35 重量%のアクリル系粘着剤 (a) の酢酸エチル溶液を得た。

【0056】アクリル系粘着剤 (b) の合成
モノマーの仕込み量をアクリル酸 2-エチルヘキシル 36.4 g (10 モル%)、メタクリル酸 2-エチルヘキシル 313.3 g (80 モル%)、メタクリル酸ドデシル 50.2 g (10 モル%) および 1,6-ヘキサング*

*リコールジメタクリレート 52.0 mg とした点を除いて、アクリル系粘着剤 (a) の合成操作と同じ操作を行って、固形分 35 重量%のアクリル系粘着剤 (b) の酢酸エチル溶液を得た。

【0057】粘着剤合成におけるモノマーの配合割合は表 1 に示すとおりである。

【0058】

【表 1】

単位: g

粘着剤		a	b
配	アクリル酸 2-エチルヘキシル	302.0	36.4
	メタクリル酸ドデシル	—	50.2
	メタクリル酸 2-エチルヘキシル	—	313.3
合	N-ビニル-2-ピロリドン	98.0	—
	1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート	0.04	0.052

実施例 1

アクリル系粘着剤 (a) 100 重量部 (固形分換算)、塩酸モルヒネ 40.6 重量部、水添ロジンのグリセリンエステル (エステルガム H、荒川化学工業社製) 50 重量部、ポリオキシエチレン (9) ラウリルエーテル 10.1 重量部および乳酸 2.0 重量部を容器に入れた後、さらに酢酸エチルを固形分濃度が 30 重量%となるように加え、全体を均一に混合し塗工液を得た。この塗工液を、シリコン処理されたポリエステルテレフタレートフィルム (厚み 48 μ m) 上に塗布した後、ギヤオープン中で 60℃ で 30 分間乾燥して厚さ 80 μ m の粘着剤層を形成した。次いで、この粘着剤層に厚さ 38 μ m の支持体 (ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体の積層フィルム) のエチレン-酢酸ビニル※

※共重合体面を貼り合わせて本発明の経皮吸収貼付剤を得た。

【0059】実施例 2~4

粘着剤、薬物、粘着付与剤および経皮吸収促進剤の配合量を表 2 に示す値に変えたこと以外は、実施例 1 と同様に操作して、本発明の経皮吸収貼付剤を得た。

【0060】比較例 1~2

粘着剤、薬物および経皮吸収促進剤の配合量を表 2 に示す値に変え、粘着付与剤 (エステルガム H) を使用しなかったこと以外は、実施例 1 と同様に操作して、経皮吸収貼付剤を得た。

【0061】

【表 2】

単位: 重量部

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2
粘着剤 (a)	100	100	100	100	100	100
エステルガム H	50	50	100	33	—	—
ポリオキシエチレン (9) ラウリルエーテル	10.1	10.8	13.4	8.8	6.7	7.2
乳酸	2.0	2.1	2.6	1.7	1.3	1.4
塩酸モルヒネ	40.6	54.3	54.0	35.6	27.0	36.2

皮膚透過性試験

上記実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤につき、図 1 に示したフランツ型の拡散セル (1) を用いて皮膚透過性試験を行い、薬物の皮膚透過量 (μ g) を測定

した。図 1 において、拡散セル (1) は、逆ハット状のレセプター槽 (2) と、これの上に配置されたハット状のドナー槽 (3) から構成されている。レセプター槽 (2) の側壁には側方に突出したサンプリング口 (7) が取り付けら

れ、レセプター槽(2)の内部にはマグネット攪拌子(9)が置いてある。

【0062】レセプター槽(2)の上にドナー槽(3)が、各開口を向き合わせるように置かれ、レセプター槽(2)のフランジ(6)にドナー槽(3)のフランジ(5)が合わされることにより、レセプター槽(2)とドナー槽(3)とが気密状に積み重ねられている。

【0063】ヘアレスマウス(6週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪と筋層を除去して約5cm×5cmの皮膚片(8)を得た。

【0064】この皮膚片(8)を拡散セル(1)のフランジ(5)とフランジ(6)との間に挟着し、ドナー槽(3)の開口部(4)を皮膚片(8)で完全に閉じるようにした。

【0065】実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤を円形(3.14cm²)に切断し、得られた試験片(10)の粘着剤層を、ドナー槽(3)の開口部(4)にある皮膚片(8)の中央部に貼付した。

【0066】レセプター槽(2)にレセプター溶液を満たし、温度37℃に保持された恒温槽内にレセプター槽(2)を設置し、マグネット攪拌装置によりマグネット攪拌子(9)を回転させて同溶液を攪拌した。試験開始24時間後に、サンプリング口(7)からレセプター溶液1mlをサンプリングし、このサンプリング溶液中の薬物量を高速クロマトグラフィーにより測定し、試験片3.14cm²当りの皮膚透過量を求めた。レセプター液の採取に際しては、採取後レセプター液を補充した。試験は各貼付剤ごとに3回行い、得られた測定値の平均値を算出した。こうして求めた値を表3に示す。

【0067】なお、レセプター溶液は、NaH₂PO₄ 5×10⁻⁴mol、Na₂HPO₄ 2×10⁻⁴mol、NaCl 1.5×10⁻¹molおよびゲンタマイシン10mgを蒸留水500mlに溶解し、NaOHの0.1N水溶液を添加してpHを7.2に調整した後、さらに蒸留水を加えて1000mlとすることにより調製した。

【0068】粘着力試験

a) 電気バリカンおよび電気シェーバーにて背部を剃毛したウサギを経皮吸収性試験に供した。実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤(3.14cm²/枚)3枚を剃毛背部に貼付し、貼付1時間後に貼付状態を目視観察したところ、実施例1～4の貼付剤はいずれも良好な貼付状態を保持していた。これに対し、比較例1の貼付剤は剃毛背部に付いてはいたがその貼付面の約50%が剃毛背部から剥離し、比較例2の貼付剤は剃毛背部から全部脱落していた。

【0069】b) 実施例および比較例で得られた経皮吸収貼付剤について、粘着力を測定した。測定方法は、JIS Z0237「粘着テープ・粘着シート試験方法」

に規定された180°引き剥がし法に従った。ただし、試験片は15mm幅のものを用了。試験は各貼付剤ごとに3回行い、得られた測定値の平均値を算出した。こうして求めた値を表3に示す。

【0070】

【表3】

	皮膚透過量(μg)	粘着力(g)
実施例1	2800	190
実施例2	3400	150
実施例3	—	340
実施例4	—	160
比較例1	2800	80
比較例2	3500	50

経皮吸収性試験

貼付24時間前に電気バリカンおよび電気シェーバーにて背部を剃毛した雄性ヘアレスラット(体重約170g)を経皮吸収性試験に供した。実施例1で得られた経皮吸収貼付剤(6.7cm²/枚)3枚を剃毛背部に貼付し、ガーゼと絆創膏で固定した。貼付後、1、2、4、6、8、10および24時間に頸静脈より0.2ml採血し、血漿を分離した後、血漿中モルヒネ濃度をHPLCにより下記条件で測定した。試験はヘアレスラット10例で行った。その結果を図2に示す(値は平均値±標準誤差である)。

【0071】<HPLC条件>

カラム：ワイエムシバック ODS-A AM-312

移動層：pH2.1 リン酸緩衝液/アセトニトリル/メタノール(74/24/2)

流速：2.0ml/分

検出器：電気化学検出器

【0072】

【発明の効果】本発明による経皮吸収貼付剤によれば、上記特定の経皮吸収促進剤の作用により薬物の経皮吸収性を向上させることができ、かつ、上記特定の粘着付与剤の作用により薬物の含有量を増大しても所要の粘着力を確保することができる。

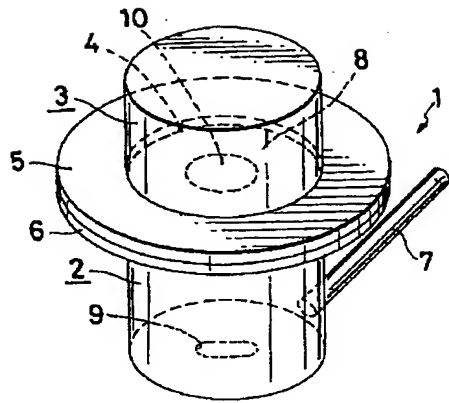
【0073】かくして、この貼付剤は、モルヒネの酸付加塩を長時間にわたり安定的に均一に経皮透過させることができ、疼痛、咳、下痢などの症状を呈する患者に対し有効に適用することができる。

【図面の簡単な説明】

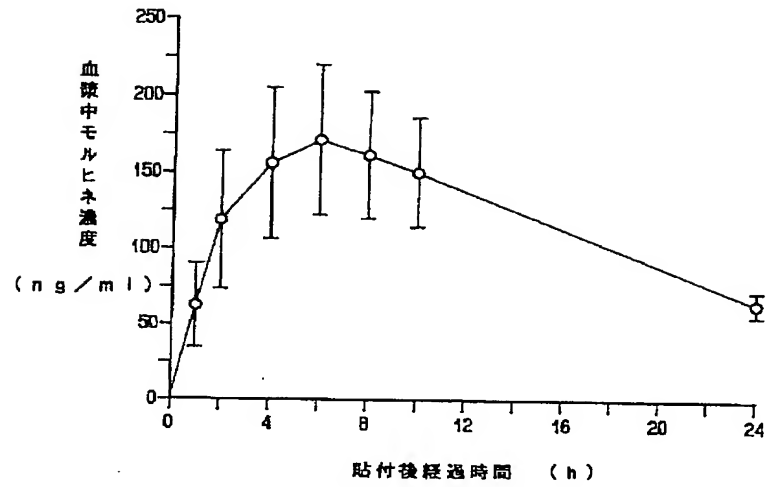
【図1】 皮膚透過性試験に用いた拡散セルの斜視図である。

【図2】 血漿中のモルヒネ濃度の経時変化を示すグラフである。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 6 1 K 47/08
47/10
47/12

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

E
E
E

(72) 発明者 北村 幹弥

大阪府三島郡本町百山 2-1 積水化学工業株式会社内